



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134371

(51) Int. Cl.² C 07 C 49/36

(21) Patentsøknad nr. 2098/72

(22) Inngitt 13.06.72

(23) Løpedag 20.01.71

(62) Avdelt fra søknad nr. 200/71

(41) Alment tilgjengelig fra 22.07.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.06.76

(30) Prioritet begjært 21.01.70, USA, nr. 4762

(54) Oppfinnelsens benevnelse 1,3-dioksocykloalkaner.

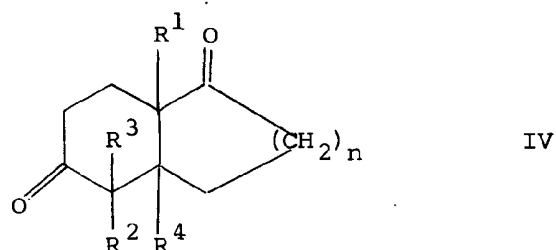
(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner DAVID RICHARD PARRISH, Glen Ridge, N.J.,
ZOLTAN GEORGE HAJOS, Upper Montclair, N.J.,
USA.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

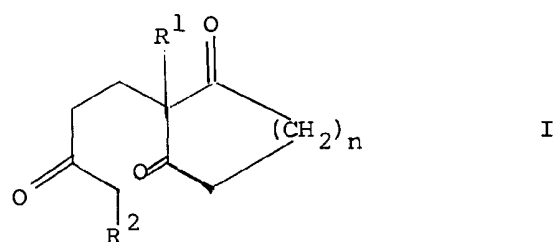
(56) Anførte publikasjoner H.O. House: Modern Synthetic Reactions,
W.A. Benjamin Inc. (1965) p. 211.
J. Org. Chem. 29 p. 2341-46.

Nærværende oppfinnelse vedrører 1,3-diokso-cykloalkaner for anvendelse som mellomprodukter for fremstillingen av optisk aktive, bicykliske forbindelser av den generelle formel



hvor R^1 er laverealkyl, R^2 hydrogen, laverealkyl, aralkyl eller $-(CH_2)_2R^5$, R^3 hydrogen, R^4 hydrokso eller R^3 og R^4 tilsammen er en C-C-binding, R^5 laverealkoksykarbonyl eller aryloksykarbonyl, og $n = 1$ eller 2 ,

og er karakterisert ved at de har formelen



hvor R^1 , R^2 og n har foran angitte betydninger.

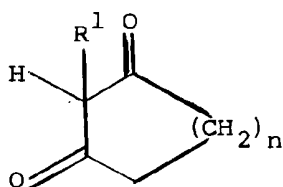
Uttrykket "lavere" i forbindelse med alkyl- eller alkoksygrupper betegner rettkjedete eller forgrenete rester med 1 til 7, fortrinnsvis 1 til 4, karbonatomer. Eksempler på laverealkylgrupper er metyl, etyl, isopropyl, tert.-butyl, heptyl. Uttrykket "aryl" vedrører fenyl og med halogen, nitro, laverealkyl eller laverealkoksy substituert fenyl. Eksempler på aralkylgrupper er benzyl, m-met-

134371

2

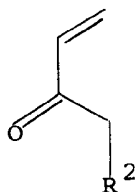
oksybenzyl, fenetyl og m-metoksyfenetyl. Uttrykket "lavere-alkoksykarbonyl" definerer grupper som karbometoksy og karboetoksy; uttrykket "aryloksykarbonyl" grupper som benzoyloksy. Eksempler på laverealkoksygrupper er metoksy, etoksy, propoksy, butoksy.

Forbindelsene av formel I fremstilles ved at man omsetter en forbindelse av formelen



II

med en forbindelse av formelen



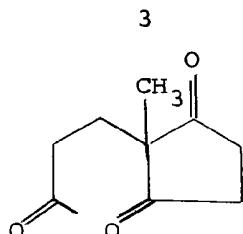
III

hvor R¹, R² og n har foran angitte betydninger.

Omsetningen gjennomføres hensiktsmessig i nøytralt eller svakt surt, vandig medium med en pH på 4 til 7, fortrinnsvis i avsaltet vann, ved temperaturer på 5-60°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Det er særlig viktig at omsetningen skjer i fravær av en base, da i nærvær av baser enoliseringen av ketogruppene finner sted i ringen og cykliske ketoler dannes. Således fører f.eks. omsetningen av 2-metylcyklopentan-1,3-dion med metylvinylketon i avsaltet vann ved romtemperatur til dannelsen av en forbindelse av formelen

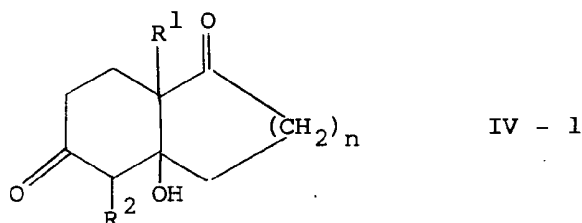
134371



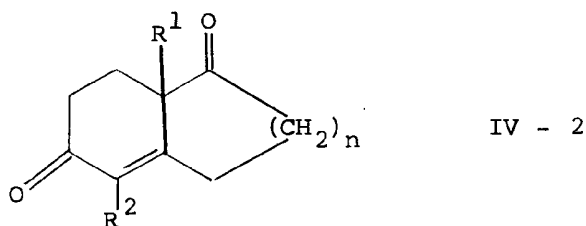
V

I tidligere publikasjoner [f.eks. P. Wieland og K. Miescher, *Helv. Chim. Acta.* 33, 2215 (1950) og C.B.C. Boyce og J.S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* 2022 (1959)] ble forbindelsen av formel V feilaktig betegnet som reaksjonsproduktet av 2-metylcyklopentan-1,3-dion og metylvinylketon i nærvær av en base. Forbindelsen av formel IV er dog en olje, hvis struktur er entydig fastlagt ved NMR-spektret, mens den tidligere beskrevne forbindelse er et krystallinsk faststoff med et bånd i IR ved 3,1 μ . Forbindelsen av formel IV viser dog, hva som er å vente, ikke et slikt bånd ved 3,1 μ .

Forbindelsene av formel I kan overføres til optisk aktive forbindelser av indan- henh. naftalinrekken av formlene



og



hvor R^1 , R^2 og n har de foran angitte betydninger.

Fremgangsmåten er inngående beskrevet i norsk patentsøknad nr. 200/71.

Hvilke av de to forbindelsestyper (IV-1 eller IV-2) som oppnås, henholdsvis i hvilket forhold de faller ut ved siden av hverandre avhenger av betingelsene under hvilke ringslutningen

134371

4

finner sted, frem-for alt av oppløsningsmidlets art.

De bicykliske forbindelser av formlene IV-1 og IV-2 er igjen nyttige mellomprodukter for fremstillingen av steroider med kjente, verdifulle farmakologiske egenskaper og kan overføres til disse etter kjente metoder.

EKSEMPEL 1

Til en suspensjon av 65 g 2-metyl-1,3-cyklopentandion i 135 ml avsaltet vann tilsettes 96 ml metylvinylketon. Blandingen ble omrørt 5 dager i nitrogenatmosfære ved 20^o, og etter filtreringen ble en utrustning med 200 ml benzen foretatt. Etter tilsetning av natriumklorid beholdt man en fase-sking. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med 100 ml benzen, og de forenede organiske fasene ble vasket med vann og mettet koksaltløsning, tørket over natriumsulfat og omrørt i 1/2 time med aktivkull og magnesiumsulfat. Etter filtrering ble filterkaken vasket med 100 ml varm benzen. De benzenholdige fasene ble inndampet i vakuum og ga 100,9 g (95,6 %) av et råprodukt, som etter fraksjonert destillasjon ved et trykk på 0,08 til 0,1 mm kvikksølv ga 92,55 g (87,6 %) rent 2-metyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cyklopentandion, kp. 100 - 109^oC, i form av en gul olje.

EKSEMPEL 2

En blanding av 6,3 g 2-etyl-1,3-cyklopentandion, 8,3 ml metylvinylketon og 12 ml avsaltet vann ble omrørt 7 dager ved 20^oC under nitrogenatmosfære og deretter filtrert. Filtratet ble rystet ut med 40 ml benzen, og den beholdte emulsjonen ble tilsatt fast natriumklorid inntil den vandige fasen var mettet. Etter avskilling av den organiske fasen, ble vannskiktet ekstrahert 2 ganger med 20 ml benzen. Den benzenholdige fasen ble vasket med vann og mettet saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet under redusert trykk. Man beholdt 9,91 g av en olje, som ble destillert under redusert trykk. Herved beholdt man 8,04 g av en ren 2-etyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cyklopentandion, kp. 0,035 = 99-101^o.

EKSEMPEL 3

En blanding av 10 ml etylvinylketon, 88 mg hydrokinon-monometyleter, 11,2 g 2-metyl-1,3-cyklopentandion, 0,08 ml iseddik og 26 ml avsaltet vann ble omrørt 15 dager ved romtemperatur under argon-atmosfære og ved at man etter 4.dagen tilsatte 9 ml og etter 9. dagen ennå en gang 9,5 ml etylvinylketon. Reaksjonsblandingen ble rystet ut med 50 ml benzen, og den beholdte

134371

6

emulsjonen ble tilsatt fast natriumklorid inntil vann-fasen var mettet. Den vandige fasen ble ekstrahert med 50 ml benzen. De forenede benzenekstraktene ble behandlet med en blanding av natriumsulfat, magnesiumsulfat og aktivkull, og deretter under redusert trykk inndampet. Man beholdte 21,1 g av en olje, som ble fraksjonert destillert under et trykk på 0,05 mm kvikksölv. Den ved 105-118° kokende fraksjonen (17,47 g = 89 %) ble ennå en gang destillert under et trykk på 0,025 mm kvikksölv og ga 16 g (83,5%) 2-metyl-2-(3-oksopentyl)-1,3-cyklopentandion, $kp_{0,025} = 97-115^{\circ}$.

EKSEMPEL 4

Ifølge den i eksempel 1 beskrevne generelle metoden ble 63 g 2-metyl-1,3-cykloheksandion omsatt med 83 ml metylvinyllketon i 120 ml avsaltet vann ved 20°C. Etter 7 dager ble dette opparbeidet. Fraksjonert destillasjon ga 83,6 g (85 %) ren 2-metyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cykloheksandion som gul olje, $kp_{0,025} = 110-115^{\circ}$.

EKSEMPEL 5

300 ml vann ble helt i 30 g 2-metylcyklopentan-1,3-dion og etter tilsetningen av 25 ml metylvinyllketon ble den resulterende blanding oppvarmet ved 50°C i 2 til 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble derpå avkjølt, mettet med natriumklorid og ekstrahert gjentatte ganger med kloroform. De forenede kloroformfaser ble tørket over natriumsulfat og fraksjonert ved destillasjon. Det ble utvunnet 45,2 g 2-metyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cyklopentan-dion som en lysegul olje med et kokepunkt på 90-93° ved 0,1 mm Hg.

EKSEMPEL 6

5 g 2-etyl-cyklopentan-1,3-dion og 5 ml metylvinyllketon i 50 ml etanol ble oppvarmet sammen i 5 timer ved 60°C.

Etter at reaksjonen var blitt fullendt ble reaksjonsblandingen fraksjonert ved destillasjon. Det ble oppnådd 7,2 g 2-etyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cyklopentan-dion som en farveløs olje med et kokepunkt på 98-100°C ved 0,15 mm Hg.

EKSEMPEL 7

5 g 2-metyl-cykloheksan-1,3-dion og 5 ml metyl-vinylketon i 100 ml dioksan ble oppvarmet i 10 timer under tilbakeløpskjøling.

Etter opparbeidelse av reaksjonsblandingen ved fraksjonert destillasjon ble det utvunnet 7,5 g 2-metyl-(3-oksobutyl)-1,3-cykloheksan-dion som en svakt gul olje med et kokepunkt på 110°C ved 0,1 mm Hg.

EKSEMPEL 8

5 g 2-etylcykloheksan-1,3-dion og 5 ml metyl-vinylketon i 100 ml vann ble oppvarmet i 2 timer ved 70°C.

Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som i eksempel 5 og det ble oppnådd 7 g 2-etyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cykloheksan-dion som en svakt gul olje med et kokepunkt på 115°C ved 0,1 mm Hg.

EKSEMPEL 9

5 g 2-butyl-cykloheksan-1,3-dion og 5 ml metyl-vinylketon i en blanding av 20 ml metanol og 40 ml vann ble oppvarmet i 5 timer ved 70°C under omrøring.

Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som i eksempel 5 og det ble utvunnet 7,3 g 2-butyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cykloheksan-dion som en olje med et kokepunkt på 115°C ved 0,1 mm Hg.

EKSEMPEL 10

5 g 2-metyl-cyklopentan-1,3-dion og 10 g 5-okso- Δ^6 -heptensyre-metylester i 50 ml vann ble oppvarmet i 3 timer ved 70°C.

Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som i eksempel 5 og det ble utvunnet 9,8 g 5-okso-7-(1-metyl-cyklopentan-2,5-dion-1-yl)-heptansyre-metylester som en nesten fargeløs olje med et kokepunkt på 141-145°C ved 0,01 mm Hg.

134371

8

EKSEMPEL 11

5 g 2-etylcyklopentan-1,3-dion og 10 g 5-okso- Δ^6 -heptensyre-metylester i 50 ml metanol ble oppvarmet i 6 timer under tilbake-løpskjøling.

Etter at reaksjonsblandingen var blitt opparbeidet ved fraksjonert destillasjon ble det oppnådd 8,9 g 5-okso-7-(1-etyl-cyklopentan-2,5-dion-1-yl)-heptansyremetylester som en gullig olje med et kokepunkt på 144-148°C ved 0,01 mm Hg.

EKSEMPEL 12

10 g 2-metyl-cyklopentan-1,3-dion ble suspendert i 100 ml vann og etter tilsetningen av 10 ml etylvinylketon oppvarmet i 4 timer ved 65°C.

Reaksjonsblandingen fikk derpå avkjøle seg, ble ekstrahert med kloroform, den organiske fase vasket med vann og destillert fraksjonelt.

Det ble utvunnet 16,1 g 2-metyl-2-(3-oksobutyl)-1,3-cyklopentan-dion som en fargeløs olje med et kokepunkt på 103-105°C ved 0,2 mm Hg.

EKSEMPEL 13

6,0 g 6-(m-metoksyfenyl)-1-heksen-3-on og 3,5 g 2-metylcyklopentan-1,3-dion i 15 cm³ vann/etanol (1:1) ble oppvarmet i 15 timer ved 70°C under omrøring.

Etter fullendelse av reaksjonen ble reaksjonsblandingen for-tynnet med 10 cm³ vann og ekstrahert gjentatte ganger med mety-lenklorid. De forenede organiske faser ble vasket med mett et natriumkloridoppløsning, tørket og oppløsningsmidlet dampet av i vakuum. Den gjenværende oljeaktige rest ble kromatografert på silika-gel (Merck). Det ble utvunnet 6,6 g 2-metyl-2-(3-okso-6-(m-metoksyfenyl)-heksyl)-1,3-cyklopentan-dion som en fargeløs olje.

EKSEMPEL 14

85 g 7,7-(o-fenylendioksy)-1-okten-3-on ble omsatt med 300 ml dioksan, 300 ml vann og 50 g 2-metyl-cyklopentan-1,3-dion og oppvarmet i 7 timer under tilbakeløpskjøling.

Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i 300 ml vann, ekstrahert med kloroform, kloroformfasen tørket med natriumsulfat og fordampet i vakuum til tørrhet. Det utvunne rå produkt ble kromatografert over en silikagel-kolonne og det ble utvunnet 116 g 2-metyl-2-[3-okso-7,7-(o-fenylendioksy)-oktyl]-cyklopentan-1,3-dion som en fargeløs olje.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

171 g 5-keto-heksansyreetyler ble oppløst i 1 liter toluen omsatt med 132 g pyrokatekol og 2,5 g p-toluensulfonsyre og oppvarmet i 20 timer i en vannseparator. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert tre ganger, hver gang med 1 liter 1 N vandig natronlut, den organiske fase tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet i vakuum. Resten ble destillert i høyvakuum og det ble utvunnet 210 g 5,5-(o-fenylendioksy)-heksansyreetyler.

161 g 5,5-(o-fenylendioksy)-heksansyreetyler ble oppløst i 1 liter absolutt tetrahydrofuran og oppløsningen tilsatt dråpevis til en suspensjon av 20 g litiumaluminiumhydrid i 500 ml absolutt tetrahydrofuran slik at reaksjonsoppløsningen kokte under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen ble derpå oppvarmet i ytterligere 1 time uten tilbakeløpskjøling, avkjølt til -10°C og omsatt i rekkefølge med 20 ml vann, 20 ml 15 %'s natronlut og 60 ml vann. Bunnfallet som dannet seg ble separert fra, den gjenværende oppløsning konsentrert i vakuum og det utvunne produkt destillert i høy-vakuum. Det ble utvunnet 142 g 5,5-(o-fenylendioksy)-heksan-1-ol med et kokepunkt på 95°C ved 0,06 mm Hg.

375 g kromsyre-pyridinkompleks (Collins reagens) ble oppløst i 3,7 liter absolutt metylen-klorid, den resulterende oppløsning kjølt til 0°C og omsatt i løpet av en 15 minutters perio-

134371

10

de med en oppløsning av 75 g 5,5-(*o*-fenylendioksy)-heksan-1-ol i 700 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen fikk derpå henstå i 20 minutter ved 0°C, filtrert over en kolonne av 200 g nøytralt aluminiumoksyd, konsentrert i vakuum og det utvunne rå produkt kromatografert over en silikagel-kolonne. Det ble utvunnet 51 g 5,5-(*o*-fenylendioksy)-heksanal.

En Grignard-oppløsning (fremstilt fra 60 g magnesium, 1,2 liter tetrahydrofuran og vinylklorid) ble i løpet av 1 time tilsatt dråpevis til en oppløsning kjølt til -10°C av 80 g 5,5-(*o*-fenylendioksy)-heksanal i 800 ml under omrøring. Reaksjonsblandingen ble rørt om i ytterligere en time ved -10°C, spaltet ved tilsetningen av mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning, den resulterende blanding utstrakt konsentrert i vakuum, omsatt med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformfasen ble konsentrert i vakuum. 96 g rått produkt ble utvunnet.

Det rå produkt ble oppløst i 900 ml aceton og kjølt til -20°C. Det ble derpå innført i denne oppløsning, under omrøring og i løpet av en periode på 20 minutter, 120 ml Jones-reagens (8 N oppløsning av kromsyre i 20 %'s vandig svovelsyre), den resulterende blanding rørt om i ytterligere 30 minutter ved -20°C, reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformfasen ble fordampet og resten kromatografert over en silikagel-kolonne. Det ble utvunnet 86 g 7,7-(*o*-fenylendioksy)-1-okten-3-on som fargeløs olje.

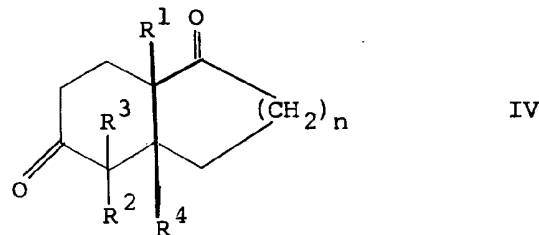
EKSEMPEL 15

En blanding av 5,6 g 2-metyl-cyklopentan-1,3-dion, 11,9 g 5-okso- Δ^6 -heptensyremetylester og 55 mg hydrokinon i 11,5 ml destillert vann og 2,5 ml isopropanol ble oppvarmet i 104 timer ved 70°C under en nitrogenatmosfære. Oppløsningen fikk avkjøle seg og ble ekstrahert med heksan (2 x 100 ml). Heksan-ekstraktene ble vasket med vann (2 x 50 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk. Det ble oppnådd 1,59 g av en olje som inneholdt 30,7 % av utgangsmaterialet. De vandige faser ble forenet og ekstrahert med benzen (3 x 100 ml). Benzenekstraktene ble vasket med 50 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet til tørrhet.

Ytterligere tørking under høyvakuum ga 13,065 g 5-okso-7-(1-metyl-cyklopentan-2,5-dion-1-yl)-heptansyreetyler i en renhet på 97,9 %.

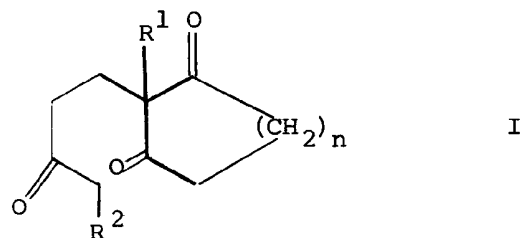
P a t e n t k r a v

1,3-dioksocykloalkaner for anvendelse som mellomprodukter for fremstillingen av optisk aktive, bicykliske forbindelser av den generelle formel



hvor R^1 er laverealkyl, R^2 hydrogen, laverealkyl, aralkyl eller $-(CH_2)_2R^5$, R^3 hydrogen, R^4 hydroksey eller R^3 og R^4 tilsammen er en C-C-binding, R^5 er laverealkoksykarbonyl eller aryloksykarbonyl, og $n = 1$ eller 2 ,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r f o r m e l e n



hvor R^1 , R^2 og n har de foran angitte betydninger.